

药物临床试验 安全评价·广东共识（2020 年版）

广东省药学会 2020 年 8 月 1 日发布

更新说明

药物临床试验过程中对药物安全性进行评价，是全面、客观评价一个试验药物不可或缺的内容。新版《药物临床试验质量管理规范》（GCP）中，强调了申办者在安全性信息收集、评价、递交和分发环节中的责任，也对研究者如何保障受试者安全、做好安全信息记录和评价提出了更为明确的要求。本共识旨在为研究者进行安全性信息的收集、评价、递交提供指导，为申办者理解研究者的相关工作细节和制定安全信息收集要求提供参考。

为规范和帮助药物临床试验中安全性评价工作，广东省药学会药物临床试验专业委员会分别于 2016 年和 2018 年发布了《药物临床试验安全评价·广东共识》供同行参考。随着共识的推广与运用，得到很多业内同行的关注与好评，也不断收到一些完善建议。2020 年 7 月 1 日，国家药品监督管理局与国家卫生健康委发布的新版《药物临床试验质量管理规范》（GCP）（以下简称新版 GCP）正式实施，对研究各方在安全性信息收集、评价、递交与分发方面的权责进行了更为详细的规定，体现了中国临床试验监管与时俱进，与 ICH-GCP 全面接轨的决心和行动力。

安全评价，作为药物临床试验中研究各方共同关注的评价内容，实施中尚有一些实操环节需明确和共同遵循的做法。本次更新主要遵照新版 GCP 结合国家药监局药品审评中心《药物临床试验期间安全性数据快速报告的标准和程序》，对相关定义进行全面梳理，对章节框架进行调整，力

求更为清晰和增强逻辑性，保持共识的生命力，成为一份与时俱进的行业共同认识。

本次修订得到专委会各位专家的指导，在此向各位专家的无私付出表示衷心感谢！

共识撰写小组

2020年7月14日



目 录

一 总则	5
二 定义	5
2.1 不良事件	5
2.2 严重不良事件	6
2.3 重度不良事件与严重不良事件.....	7
2.4 药物不良反应	7
2.5 可疑且非预期严重不良反应	7
2.6 重要不良事件	8
2.7 治疗期出现的不良事件	8
2.8 特别关注的不良事件	8
三 不良事件/严重不良事件的收集、记录、描述.....	8
3.1 不良事件名称的确定	9
3.2 不良事件的开始时间.....	9
3.3 不良事件的随访	10
3.4 不良事件的结束时间	10
3.5 不良事件的结果	10
3.6 合并用药	10
3.7 不良事件的治疗用药	10
3.8 不良事件的严重程度	11
3.9 不良事件/严重不良事件的记录与描述.....	11

四	不良事件/严重不良事件的因果关系判断.....	12
4.1	因果关系判断的思路	12
4.2	因果关系判断的标准	12
4.3	因果关系判断的结果	14
五	严重不良事件处理原则、报告时限及报告流程.....	14
5.1	处理原则	14
5.2	报告时限	15
5.3	报告流程	15
六	不良事件/严重不良事件的随访时限.....	17
6.1	收集起点	17
6.2	随访终点	18
七	常见问题与其他需要收集的安全性信息.....	19
7.1	有无“临床意义”与是否作为 AE	19
7.2	反复发生的不良事件	20
7.3	可免除报告的特殊情况	21
7.4	不良事件/严重不良事件的漏报.....	23
7.5	妊娠报告的收集与处理	25
7.6	过量用药	25
7.7	不作为严重不良事件记录和上报的“住院”	26
八	安全性信息的收集、评价、记录、审核权限.....	26
	参考文献	27

一 总则

研究者和申办者对临床试验中安全性信息的收集与评价，首先应遵照新版 GCP 和《药物临床试验期间安全性数据快速报告的标准和程序》等文件要求，同时也要遵循试验方案，参照研究所在临床机构的标准操作流程(SOP)的要求执行。在部分问题上，不同的申办者可能观点各异，因此体现在方案中的要求也不一样。如遇到此类情况，可以在审阅方案时与申办者沟通，但一旦方案定稿并经伦理委员会审批通过，则需严格按照方案执行。

申办者需要收集同一药物来自不同研究项目中的安全性信息，并从总体上对研究药物的安全性进行评价。申办者需要及时向研究者分发安全性信息。研究者收到申办者提供的临床试验的相关安全性信息后应当及时阅读、签收，并考虑是否需要受试者的治疗进行相应调整，必要时尽早与受试者沟通，并应当向伦理委员会报告由申办者提供的可疑且非预期严重不良反应。

二 定义

在临床试验中进行安全性信息的收集首先需要了解一些基本的定义，其中最为重要和基础的就是不良事件的定义。当然安全性信息不仅仅包括不良事件，其它涉及受试者安全和健康的事件也属于安全性信息的范围。

本共识中，安全性信息收集指研究者询问受试者，将获得相关信息载入原始资料，如原始病历的过程；安全性信息记录指将原始资料信息登记到电子数据采集系统（EDC）或试验要求的病历报告表（CRF）表的过程。

2.1 不良事件

不良事件（AE, Adverse Event）是指受试者接受试验用药品后出现的所有不良医学事件，可以表现为症状体征、疾病或者实验室检查异常，但

不一定与试验用药品有因果关系。不良事件定义有三个关键点：

(1) 不良事件是不良的医学事件，即需要判定为“不良的”，而且是“医学事件”；

(2) 不良事件发生在给予试验用药物之后，但临床试验中关注广泛的安全性信息，通常签署知情同意后即需要开始收集不良医学事件；

(3) 不良事件不一定与试验用药品有关系，即不良事件与药物不良反应（ADR, Adverse Drug Reaction）在概念上有区别。

因此，不良事件可以是原有症状、体征、实验室异常的加重或新诊断的疾病、有临床意义的实验室异常值等。

2.2 严重不良事件

严重不良事件(SAE, Serious Adverse Event)是指受试者接受试验用药品后出现死亡、危及生命、永久或者严重的残疾或者功能丧失、受试者需要住院治疗或者延长住院时间，以及先天性异常或者出生缺陷等不良医学事件。

(1) 导致死亡。

(2) 危及生命：在此是指在发生不良事件时受试者已经处于死亡的危险中，并不是指假设该不良事件如果更严重可能导致死亡。

(3) 永久或者严重的残疾或者功能丧失：不良事件结果可能对受试者正常生活和活动造成严重不便或干扰。

(4) 需要住院治疗或延长住院时间：不良事件导致受试者不得不住院接受治疗或本来已经准备出院但由于发生了不良事件而导致住院时间延长；需明确导致该状况的原因是由于不良事件所致，而非因择期手术、非医疗原因等导致入院。

(5) 先天性异常或者出生缺陷：受试者的后代出现畸形或先天的功能

缺陷等。

(6) 其他重要的医学事件：必须运用医学和科学的判断决定是否对其他的情况加速报告，如重要医学事件可能不会立即危及生命、死亡或住院，但如需要采取医学措施来预防如上情形之一的发生，也通常被视为是严重的。例如在急诊室的重要治疗或在家发生的过敏性支气管痉挛，未住院的恶液质或惊厥，产生药物依赖或成瘾等。

当不能明确判断是否为严重不良事件时，建议研究者与申办者进行商讨。

2.3 重度不良事件与严重不良事件

应注意到重度不良事件的重度 (Severe) 与严重不良事件中的严重 (Serious) 的区别。

“Severe”用于定义一个重度的事件，但事件本身导致的后果可能并不严重（如重度脱发）。不良事件的严重程度属于医学严重程度的范畴，需要医学判断，如轻度、中度或重度的心肌梗死。

“Serious”是法规的定义，需要至少满足上述 6 个条件之一。达到“严重”标准时，研究者即需要向申办者进行报告。

2.4 药物不良反应

药物不良反应 (ADR, Adverse Drug Reaction) 指临床试验中发生的任何与试验用药品可能有关的对人体有害或者非期望的反应。试验用药品与不良事件之间的因果关系至少有一个合理的可能性，即不能排除相关性。

2.5 可疑且非预期严重不良反应

可疑且非预期严重不良反应 (SUSAR, Suspected Unexpected Serious Adverse Event) 指临床表现的性质和严重程度超出了试验药物研究者手册、已上市药品的说明书或者产品特性摘要等已有资料信息的可疑并且非预期

的严重不良反应。

是同时满足相关、严重和非预期的不良事件。其中的非预期，对于试验药物而言，是指事件并未在说明书、研究者手册或者产品特性摘要上列出，或其性质、严重程度超出了试验药物研究者手册描述的情况。

2.6 重要不良事件

根据药监局《关于发布药物临床试验数据管理与统计分析的计划和报告指导原则的通告》(2016年第113号)，重要不良事件(Significant Adverse Event)是指除严重不良事件外，发生的任何导致采用针对性医疗措施(如停药、降低剂量和对症治疗)的不良事件和血液学或其他实验室检查明显异常。

2.7 治疗期出现的不良事件

治疗期出现的不良事件(Treatment Emergent Adverse Events, TEAE)是指在给药后出现的任何不利的医学事件。ICH E9指南“临床试验统计原则”将“治疗期不良事件”定义为：“在治疗过程中出现的事件，在治疗前并未出现或相对于治疗前发生恶化”。

2.8 特别关注的不良事件

根据CIOMS VI,特别关注的不良事件(AESI, Adverse Events of Special Interest)包括严重或非严重，是有关于申办者产品或项目的一类在科学和医学上需要关注的事件，需要研究者持续监测并快速与申办者进行沟通。这些事件需要进一步研究以了解其特性。根据事件的性质，申办者也需要和其他相关方(如监管部门)进行快速沟通。

三 不良事件/严重不良事件的收集、记录、描述

在不良事件和严重不良事件的收集与评价过程中，需要明确不良事件

的名称、对事件进行描述、确定事件的起止时间，判断事件的严重性、严重程度以及进行药物-事件组合的相关性评价等。

3.1 不良事件名称的确定

不良事件的名称应该是医学术语，应优先使用医学诊断。即，如果多项症状、体征和实验室异常值可称为或归属于一种疾病或者损害的表现，则将此作为一个不良事件。如无法明确诊断，则使用症状/体征。当后期诊断明确时，对记录进行更新，以诊断取代之前的症状/体征。

在确定不良事件名称时，应确保每个不良事件名称由单一的事件组成，一个诊断、体征/症状就是一个不良事件。因此，当受试者出现“上吐下泻”的症状，记录其不良事件名称时，应记录为两个不良事件，如（1）腹泻和（2）呕吐，不应将两个症状记录为一个“腹泻和呕吐”。

住院、手术、死亡等术语本身并非不良事件，而导致上述状况的原因需要被记录为不良事件。当尚不确定上述状况的原因时，可以先将已知的信息，如住院、死亡等作为不良事件的名称，并在后续的随访中更新，细化上述信息。

3.2 不良事件的开始时间

不同试验方案对不良事件发生时间的界定可能不同。在研究开始前，与申办者沟通，确保了解申办者的判断标准。有的研究以不良事件的“疾病诊断时间”为准，但以“出现症状的时间”作为不良事件开始时间更多见。从安全性评价的保守原则出发，以“出现症状的时间”作为开始时间更不易遗漏安全性信息或低估安全隐患。

根据以上原理，由非严重不良事件进展为严重不良事件者，有研究以非严重不良事件发生时间作为严重不良事件的开始时间，也有研究以非不良事件升级为严重不良事件的日期作为严重不良事件的开始时间。无论采

取哪种判断方法，在SAE报告填写过程中，SAE开始时间的判断标准应当在方案中记录清楚。

3.3 不良事件的随访

应依据不良事件的严重性、诊疗常规和试验方案要求来确定随访频次。如果本次访视未结束/痊愈的不良事件，应在下次访视时再次询问及记录；如有合并用药，应收集并记录；如在当地医院进行诊治者，应尽量收集当地医院处理记录和用药信息。具体要求应符合所在研究机构的相关 SOP 规定。

3.4 不良事件的结束时间

应以不良事件痊愈、状态稳定并不能恢复得更好、得到合理解释、受试者失访作为不良事件的结束时间。时间应尽量精确到年月日，如信息收集不全，也应具体到年月。

如受试者死亡时未收集到结束时间,非导致“死亡”直接原因的不良事件仍然持续，则该不良事件的结束时间应空缺，状态为“持续”。如判断为导致“死亡”直接或主要原因的不良事件，结束时间为受试者死亡时间。

3.5 不良事件的结果

根据 2019 年 11 月 22 日药监局正式发布的《个例安全性报告 E2B(R3) 区域实施指南》，不良事件的结果/转归可有如下状态：①痊愈；②好转/缓解；③未好转/未缓解/持续；④痊愈伴后遗症；⑤致死；⑥未知。

3.6 合并用药

合并用药指不良事件发生前或发生时，与怀疑药物同时使用的药物。如治疗基础疾病、或临床常规诊疗需要的辅助治疗药物。

3.7 不良事件的治疗用药

用于治疗不良事件的药物应在原始病历中体现，药品的名称和使用情

况需记录清楚（如起止时间、剂量、给药途径、用药频次），建议注明该药物是用于治疗某个特定的不良事件/严重不良事件。

3.8 不良事件的严重程度

不良事件的分级标准应依据试验方案所附的标准，常用的有 WHO，NCI-CTC AE 或专业特定标准等。一般分为：轻、中、重或 NCI-CTC AE 1-5 级。不同分级方式各有优劣，可由申办者和方案制定者根据试验评价要求和实操难易程度进行选取。

不良事件的严重程度发生变化时，应及时对原始记录信息进行更新。实际的操作中，有的申办者要求把一个严重程度有变化的不良事件，从最开始到完全结束以最严重级别来记录，比如头痛，II 级，3 月 5 日-3 月 10 日；而有的申办者却要求按级别分段记录，比如头痛，I 级，3 月 5 日-3 月 6 日；头痛，II 级，3 月 7 日-3 月 8 日；头痛 I 级，3 月 9 日-3 月 10 日。同一试验或类似试验中应使用相同的标准。

3.9 不良事件/严重不良事件的记录与描述

记录和描述不良事件的过程至少应包括以下信息：不良事件名称、开始时间、结束时间、事件结果、严重性、相关性、针对不良事件采取的治疗措施，因不良事件对试验药物采取的措施。

记录和描述严重不良事件应遵循的原则：

（1）完整性：在原始病历描述中，应包括但不限于试验和受试者的基本信息、试验药物使用情况、不良事件发生情况，针对不良事件采取的治疗措施，对试验药物采取的措施，不良事件的结局，因果关系判断及依据、合并用药等；

（2）一致性：在严重不良事件报告表中，除按表格要求填写外，鉴于隐私保护，不可出现受试者身份识别信息，其余内容应与原始病历记录相

一致；

(3) 易读性：对于医学术语等应尽量避免使用缩写，减少歧义。

四 不良事件/严重不良事件的因果关系判断

临床试验中，研究者向申办者报告不良事件时不需要考虑事件是否与试验药物有关，只要符合方案规定的不良事件定义均需要报告。但通常方案要求研究者在报告不良事件时提供因果关系判断，如果不良事件与药物存在合理相关性，此事件将被定性为不良反应。

因果关系判断应由授权的临床医生完成，除做出是否与试验药物有因果关系的判断外，还需尽量说明判断的依据。当事件程度加重或构成严重不良事件时，主要研究者或协助研究者应承担因果关系判断的主要职责，并在医疗记录中体现工作，必要时组织相关专业医护人员会诊、判断。

4.1 因果关系判断的思路

判断不良事件是否与药物有因果关系，可从以下几点考虑：

(1) 不良事件发生与试验用药是否存在时间上的合理关系？不良事件的发生距离首次用药和末次用药的时间间隔？

(2) 所出现的症状、体征是否可由此药物本身作用机理或代谢成分作用引起？

(3) 减量或停药后，在没有其他针对AE的治疗的情况下，症状/体征减轻或好转？

(4) 再次用药后，症状/体征是否复现或加重？

(5) 类似情况是否已有国内外文献报道？

(6) 能否用受试者的伴随疾病，合并用药或其它原因解释？

4.2 因果关系判断的标准

因果关系判断有多种可用的方法，比如：Karch 和 Lasagna 法，Naranjo 法，但并没有一个金标准。根据我国《个例药品不良反应收集和报告指导原则》（2018 年第 131 号），关联性评价分为肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价 6 级，但该指导原则是为规范药品上市后个例不良反应的收集和报告而颁布，新药临床试验中采用可能存在一定局限性，仅供申办者和研究者参考，标准如下：

关联性评价	时间相关性	是否已知	去激发	再激发	其他解释
肯定	+	+	+	+	-
很可能	+	+	+	?	-
可能	+	±	±?	?	±?
可能无关	-	-	±?	?	±?
待评价	需要补充材料才能评价				
无法评价	评价的必须资料无法获得				

① + 表示肯定或阳性；- 表示否定或阴性；± 表示难以判断；? 表示不明。

② 时间相关性：用药与不良反应的出现有无合理的时间关系。

③ 是否已知：不良反应是否符合该药已知的不良反应类型。

④ 去激发：停药或减量后，不良反应是否消失或减轻。

⑤ 再激发：再次使用可疑药品是否再次出现同样的不良反应。

⑥ 其他解释：不良反应是否可用并用药品的作用、患者病情的进展、其他治疗的影响来解释。

如果对照表中的 5 条标准，不能完全对应某条可能性时，建议采用保守原则或称之为不利于新药原则，即如果判断结果介于“很可能相关”与“可能相关”之间，应该判“很可能相关”或在信息不足的情况下评估为

“可能相关”。

当相关性选项中有“无法评价/判断”时，仅在因客观原因无法获得进一步信息，不足以判断因果关系时，才可选择这一选项。

4.3 因果关系判断的结果

不同的因果关系判断规则得出的结果可能不同，目前已报道的因果关系判断规则超过 30 种。多数的算法使用 5-6 种评判结果分类。国内常用的评判结果包括：

七分法：肯定、很可能、可能、可疑、不相关、待评价、无法评价/判断

六分法：肯定、很可能、可能、可疑、待评价、无法评价/判断

五分法：肯定相关、很可能相关、可能相关、可能无关、不相关

二分法：相关、不相关

为保证判断结果的客观性，给予研究者充分的判断空间，建议在创新药物临床试验中尽量采用七分法或五分法。

五 严重不良事件处理原则、报告时限及报告流程

不良事件和严重不良事件的报告表、报告程序等可能在不同方案、研究机构中有不同要求，这些要求应在研究开始前明确写入试验方案或 SOP 并充分培训，使研究者可遵照执行。

5.1 处理原则

(1) 首先应保证受试者得到及时、适当的临床诊治；

(2) 其次积极收集相关资料，例如医疗记录和检查结果，以便精确和及时填写申办者提供的严重不良事件报告电子页面或纸质表格并向申办者报告。

(3) 确保报告与原始记录、CRF以及其他试验记录一致。确保严重不良事件的起止日期和主要的事件描述与CRF和其他试验文件一致。合并用药的记录，如药品名称和使用（起止日期、剂量、途径、频次）的描述，也应是一致的。

(4) 即使信息可能不完整或者不确定也不要延迟提交报告，当获得更多信息时，可以随访报告的方式进行补充或修订，应持续收集和记录相关信息直到方案规定的报告期结束。

(5) 国际多中心研究中，中英文报告应该在同一时限内完成，并且中英文报告内容应一致，对于无法完全匹配的内容，应在事件描述中进行说明。

5.2 报告时限

自研究者获知事件发生时开始计时。为清楚表明是否存在延迟报告，应在严重不良事件表格上填写获知严重不良事件的时间。

研究者应按照方案或 SOP 中规定的报告方式，立即（通常为获知后 24h 内）将严重不良事件报告给申办者。

5.3 报告流程

5.3.1 SAE 报告

1) 受试者发生严重不良事件后，研究者应当立即（一般为获知的 24h 内）报告申办者；

2) 申办者收到任何来源的安全性相关信息后，应当立即对严重不良事件进行全面分析、评估和判断。如符合 SUSAR 定义的，申办者需在规定时限内向研究者发送处理后的 SUSAR 报告及随访报告；

3) SAE 中，引起受试者死亡、危及生命的情形应当予以特别关注，因为此类事件的发生都并非开展临床试验所期望的结局，因此无论是否最后

判定为 **SUSAR**，如试验机构和伦理委员会认为有必要及时获知并采取措施控制试验风险时，可根据承接试验风险和本机构实际情况等，增加此报告要求（参见图 1 虚线部分）。

5.3.2 **SUSAR** 报告

（1）申办者负责向所有的试验机构和伦理委员会报送 **SUSAR**。致死或危及生命的非预期严重不良反应，申办者在获知后首次 7 天内上报，并在随后的 8 天内报告、完善随访信息；非致死或危及生命的非预期严重不良反应，申办者在首次获知后 15 天内报告。申办者获知的当天为第 0 天。

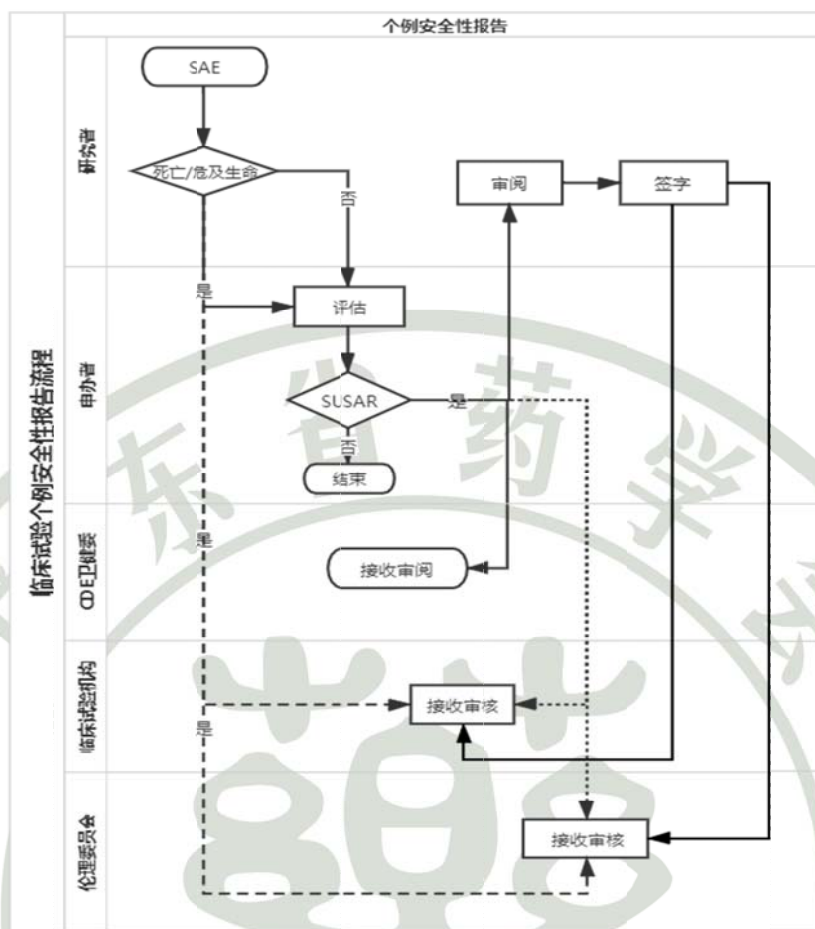
（2）如机构和伦理委员会可直接接收申办者 **SUSAR** 报告，则申办方在规定时限内将一份 **SUSAR** 报告递送机构、伦理委员会，另外一份经研究者阅读签收后，再次报告机构和伦理委员会（参见图 1 虚线部分）；

（3）如机构和伦理委员会只接收经研究者审阅后的 **SUSAR** 报告，则申办者的 **SUSAR** 递送和研究者审阅签收至报送机构、伦理委员会的时限需满足法规要求的时限方可；

（4）申办者和研究者在非预期且严重的不良事件与药物因果关系判断中不能达成一致时，其中任何一方判断不能排除与试验药物相关的，都应该进行快速报告。申办者应将 **SUSAR** 快速报告至所有参加临床试验的研究者及临床试验机构、伦理委员会；药品监督管理部门和卫生健康主管部门。

注：以下情况一般不作为快速报告内容：①非严重不良事件；②严重不良事件与试验药物无关；③严重但属预期的不良反应；④当以严重不良事件为主要疗效终点时，不建议申请人以个例安全性报告（**ICSR**），建议在方案中写清楚。

图 1：临床试验个例安全性报告流程



六 不良事件/严重不良事件的随访时限

不良事件/严重不良事件收集和随访应首先遵循试验方案要求，申办者需要依照法规要求制定其随访的具体时间及内容要求。

6.1 收集起点

从不良事件/严重不良事件的定义而言，使用试验药物之后发生的不良医学事件才称之为“不良事件/严重不良事件”。但基于临床试验“安全性信息”收集的目的而言，一旦签署知情同意后发生的不良医学事件均应被收集记录。这一建议的依据是一项由 21 家跨国企业参加调研给出的结果。在这些企业中，有 14 家选择将签署知情同意作为不良事件收集的时间起点，另有几家企业将此时间定义为开始用药或概括性地表述为遵循方案约定。

“安全性信息”涉及的范畴显然多于不良事件,包括筛选期间的安全事件、治疗期出现的异常症状、体征、实验室检查指标、直至随访期特别关注的不良事件以及特殊状况(如妊娠)等。签署知情同意后至开始用药前的安全性信息对于评判研究药物的安全性是有益的(比如获知受试者在使用试验药物前是否出现某不良症状,作为基线状态与用药后进行比较);另外,也有助于评估所获得的安全性信息是否与试验流程及操作(洗脱、组织活检)有关。

在签署知情同意后至首次用药之前,发生的临床不良事件作为病史/伴随疾病记录在 CRF 中,不作为 AE 记录,除非符合后述情况之一:任何临床实验室检查操作造成的伤害/损害;与试验方案相关的停药引起的不良事件;作为治疗方案的一部分而服用的试验用药品以外的药物所引起的不良事件。

6.2 随访终点

研究期间每个不良事件/严重不良事件均要进行跟踪随访。

(1) 以监测安全性为目的的治疗后随访期的持续时间,应基于研究药物的已知药代动力学和药效学特征;

(2) 在缺乏明确的迟发性毒性或没有明确的安全性推测情况下,对于起效迅速和消除半衰期相对较短的药物,通常推荐随访期至最后一次给药后至少五个半衰期;

(3) 对于半衰期特别长或伴有已知或可疑的迟发性毒性的药物,应确保有更长的治疗后观察期。

基于上述原则,通常情况下受试者完成末次用药后出现的不良事件/严重不良事件收集与随访期限可参考下表,如方案有特别规定且高于下表的,以方案为准制定不良事件/严重不良事件报告要求:

分类	收集、记录	随访
无相关性的不良事件	结束治疗后 28 天	结束治疗 28 天
有相关性的不良事件	结束治疗后 6 个月	直到事件解决，或恢复到基线时状况或稳定
无相关性的严重不良事件	结束治疗后 28 天	结束治疗 28 天
有相关性的严重不良事件	无限期	直到事件解决，恢复到基线时状况或稳定

七 常见问题与其他需要收集的安全性信息

7.1 有无“临床意义”与是否作为 AE

7.1.1 “临床意义”的判断

在临床过程中，“异常值”指检测值超出了实验室的正常值范围。“有临床意义（clinical significance）”指检查数值和正常标准值有差异，对临床疾病的诊断具有一定的参考价值，而“无临床意义（non-clinical significance）”就是指检查数值的异常，可能由于生理或正常情况下出现的变化，对诊断疾病没有判断依据和价值；往往会建议受试者定期复查，动态观察，本次无意义，如果有进一步演变就有意义。对检测值的结果只是临床有效性与安全性检查的一个方面，研究者在临床判定过程中应结合其他化验、检测结果综合考虑。

- 可能是仪器等外界因素引起；
- 考虑所用药物是否有文献方面的报道、疾病关联等；
- 一过性的轻微升高，找不出相关的证据来支持，认为异常无意义；
- 指标异常明显，首先应该复查确认，如果仍然如是，一般认为是有意义；

- 对于健康受试者参与的 I 期临床试验，因没有其他合并用药，用药后几乎所有的异常值均应认为有临床意义，需复查确认。
- 入组前在参考值范围内或异常无意义的检测值，在试验过程中出现异常升高，且不能给予合理解释，或复查仍升高的均应判定有临床意义。

7.1.2 不良事件的判断

实验室检查结果临床有无意义和是否 AE 是不同的概念，临床有意义并不一定是 AE；某个实验室的检查是否有临床意义，应该和受试者本身所患的疾病及所表现的症状相关。

- 如果某项实验室检查指标异常同时伴随其他提示程度加重的异常症状、体征；
- 如需特殊处理，比如需调整试验药物，给予对症处理，更加密切的随访等，作为 AE 记录和报告；
- 如果某项化验值是试验方案设计的有效性观察指标，如升白细胞试验中的白细胞，治疗泌尿系统感染中尿白细胞，即使异常有意义，也不需要报 AE。

对于实验室检查或医学检测报告的异常值，研究者做出是否有临床意义的判断，此判断可在审阅验单或报告时直接标注体现，例如 CS(clinical significance)表示“有临床意义”，NCS(non-clinical significance)表示“无临床意义”；研究者也可在医疗记录中进行逐一说明。具体方式可根据研究者的习惯或申办者的要求而定。

7.2 反复发生的不良事件

对于一段时间内反复发生的不良事件，应在原始记录中进行记录，并根据方案判断是否需要作为新的事件填写病例报告表。

如果前后是有关联的（属于之前不良事件的进展或者复发），建议作为同一不良事件在病历中进行记录，并结合之前的记录对严重程度进行说明（如药物导致的手足皮肤反应，可持续存在，但时轻时重）。

如果前后并无关联的（如研究不同阶段出现的两次肺部感染），则分别作为单独的不良事件在病历中记录，并且尽可能在原始记录中提示受试者近期内曾出现过相似不良事件，以便申办者在处理报告时判断是否需要合并。

7.3 可免除报告的特殊情况

7.3.1 研究者可免除向申办者报告严重不良事件的情况

按照新版 GCP 的描述，研究者应当立即向申办者书面报告除试验方案或者其他文件（如研究者手册）中规定不需立即报告的严重不良事件外的所有严重不良事件。

新版 GCP 对“试验方案或者其他文件（如研究者手册）中规定不需立即报告的严重不良事件”未提供详细解释，FDA 在《Safety Reporting Requirements for INDs and BA/BE Studies》中建议：在某些试验中，如果事件的发生是预期的且明确定义的，则无需立即向申办者报告所有严重不良事件。例如，许多肿瘤临床试验使用已知有严重血液学不良反应的药物，研究者向申办者立即报告所有的严重不良事件可能没有用处。

7.3.2 申办者可免除加速报告的情况

关于可以考虑免除向监管机构进行加速报告的情况，参考国外和国内指南要求，对特殊情形有以下建议：

（1）严重不良事件为临床试验终点事件：

FDA 在《Guidance for Industry and Investigators Safety Reporting Requirements for INDs and BA/BE Studies》中举例：在一项旨在比较接受试

验药物或安慰剂的受试者的全因死亡率的试验中，死亡事件通常不会作为个案报告进行 IND 加速报告。但另一方面，以全因死亡率为研究终点的同一研究，如果死亡是由于首次接触药物时发生的过敏反应引起的、或是由于致命性肝坏死引起的，此时有证据表明事件与药物间有因果关系，该死亡事件需作为个案报告进行 IND 加速报告。

国家药监局药品审评中心发布的《药物临床试验期间安全性数据快速报告的标准和程序》中也有类似表述：当以严重不良事件为主要疗效终点时，不建议申请人以个案安全性报告（ICSR）形式向国家药品审评机构报告。

（2）非临床研究终点的严重不良事件：

一些严重不良事件不属于临床终点事件，同时为非预期（如未列在研究手册中），但这些事件的发生取决于患者群体和所研究的疾病，无论是否暴露于试验药物，其都可能在临床试验过程中以一定的频率发生。这类事件包括所研究疾病的已知后果/结局、任何背景治疗下均会发生的预期事件、研究人群中的常见事件等。

需要注意的是 FDA 提及的以上两种情况中，免除快速报告义务是针对申办者，并不是研究者。在第一种情况下，因为疗效信息部分已经收集了试验终点，所以研究者无需重复报告符合试验终点的严重不良事件。而针对第二种情况，不同申办者根据产品特性和事件性质操作各异，有的直接将此类事件规定为“非不良事件”而不做报告要求（例如疾病进展导致的症状和体征），还有一种操作是在方案中列出事件清单，但对研究者的报告要求仍按照一般的不良事件和严重不良事件处理。

7.3.3 注意事项

在实践中，建议研究者在处理和疾病进展相关的不良事件时与申办者

进行良好的沟通，此外还需注意以下几点：

(1) 一些方案中规定了肿瘤进展症状或体征不作为不良事件记录，但如果疾病进展比预期更严重或者研究者认为肿瘤进展与试验给药或研究程序有关，这种情况仍需要报告不良事件或严重不良事件，不良事件名称可以是“疾病进展”。

(2) 对于临床试验期间疾病进展导致了死亡的情况，应注意方案中是否将死亡作为试验终点，如果方案将死亡作为试验终点，且获得监管部门的同意或默示同意，则可不作为严重不良事件报告。如果方案中未将死亡作为试验终点事件，在试验期间（包括安全随访期）疾病进展导致死亡，则需要报告严重不良事件。对于疾病进展导致了死亡的情况，建议以“临床诊断”为名称报告。

(3) 在肿瘤试验方案中把疾病进展不作为不良事件收集的初衷，是在收集安全性信息时避免收集肿瘤自然病程中常见的症状、体征和并发症，因此并不是所有和肿瘤相关的事件都可归为疾病进展。如肺癌患者胸腔积液加重，在排除其他原因后，可以考虑将其归为疾病进展；但如果肺癌患者出现凝血功能障碍，虽然肺癌可能引起高凝状态，但也不宜将凝血功能障碍归为疾病进展，而免除不良事件报告。

7.4 不良事件/严重不良事件的漏报

漏报的主要原因包括未能及时、准确识别不良事件/严重不良事件。因此需要了解防范收集遗漏（包括提问的方式）和减少漏报的方式。

(1) 收集不良事件/严重不良事件的推荐做法：

- 有计划、并制定一些措施进行不良事件信息的收集；
- 入组前，书写详细的病史，并获得体征和症状的基线数据，以利于随后对不良事件的评价；

- 使用受试者日志收集不良事件和其他研究信息，如果没有正式的日志，应教会受试者对异常的健康状况进行记录，以便能在下一次访视或者联系中提供信息；
- 告知受试者在整个研究期间与其健康相关的数据将会被收集，并向其解释安全性信息报告程序和重要性。

(2) 参照以下问题获得不良事件相关信息：

- 你之前的不适或异常情况（如果有）是否有改变、严重了还是已经解决了？
- 从上一次研究访视至今，你是否服用了新的治疗药物？
- 在上次研究访视后，你是否停用或者改变任何你正在使用的药物治疗的剂量或者频次？（任何一个这样的改变可能会对应一个新的不良事件或者一个正在发生的不良事件）
- 最后一次研究访视至今，你的健康状况是否有好转或者变坏？

(3) 避免诱导受试者虚构不良事件或忽略不良事件信息的提问。

当询问不良事件时，问题应该是中立的，不要提示因为药物是试验性的，它们将有预期的不良反应；另外，也不要通过列出不良事件列表给受试者，供其从中选择，以免干扰受试者的主观感受。

(4) 针对收集到的信息与前期随访时和研究开始时的基线体征、病史进行比较。

(5) 记录任何新的健康状况、之前已经好转的状况重复出现或者不良事件状况恶化。

(6) 收集关于事件的详细信息以使研究者可以对受试者进行评估和管理。

(7) 告知受试者，出现不良事件/严重不良事件后应如何处理，提供联

系人信息。如为紧急情况，应就近救治，并随后告知主管的研究者，如为一般状况，可记录并在下一次访视时反馈信息。

(8) 建议遵循以下 4 个步骤减少安全性信息报告的漏报：

- 第一步：熟悉适用的法律、法规、指南以及指导原则；
- 第二步：熟悉试验方案中关于不良事件部分的内容；
- 第三步：熟悉关于研究主管部门对于报告的要求。按照 IRB 要求对报告复印件进行保存，并且置于所有成员均易于获得之处；
- 第四步：获得全面的基线时的病史资料以及对每位受试者进行一次综合的体检。

7.5 妊娠报告的收集与处理

(1) 按 ICH 及相关法规要求，除不良事件外，申办者尚需收集妊娠报告。因此一般会在试验方案中要求报告受试者或其配偶（包括异性伴侣）是否有妊娠情况发生，报告的时限要求同严重不良事件报告，并且需要随访至妊娠结局（如：妊娠终止、分娩）；

(2) 如在妊娠期间发生后续情况者，按照 SAE 进行管理：胎儿/新生儿先天异常或畸形、自发性流产、因医学原因终止妊娠；

(3) 报告时限：根据最新法规要求，研究者在获知妊娠事件的规定时间内进行报告；

(4) 报告方式：根据申办者要求，可使用申办者提供的“妊娠报告表”并按要求进行报告。我国法规目前对此暂无明确要求。

7.6 过量用药

过量用药本身并非不良事件。然而，因此引起的任何不良医学事件均属于不良事件，应在原始病历和不良事件表格中记录。如达到严重不良事件的标准，需要向申办者报告。

7.7 不作为严重不良事件记录和上报的“住院”

因对现存疾病进行诊断或择期手术治疗而住院或延长住院；因研究需要做疗效评价而住院或延长住院；因研究的目标疾病的规定疗程而住院或延长住院；因医保报销而住院；方案规定的计划住院；研究前计划的住院或非不良事件导致的择期手术；或全面体格检查而导致的入院。

八 安全性信息的收集、评价、记录、审核权限

范畴	项目	操作权限建议
信息收集	安全性信息、不良事件	研究团队成员
信息评价	轻-中度不良事件	中级职称及以上临床医生
	重度及以上不良事件	副高职称及以上临床医生
	严重不良事件	副高职称及以上临床医生
信息记录	原始病例	中级职称及以上临床医生
	CRF	研究团队成员
	其他	研究团队成员
信息审核	轻-中度不良事件	中级职称及以上临床医生
	重度及以上不良事件	副高职称及以上临床医生
	严重不良事件	主要研究者或副高职称及以上临床医生
	申办者提交的SUSAR报告	主要研究者或副高职称及以上临床医生

(注：以上权限仅适用于被授权的研究团队成员)

执笔人：曹焯 万邦喜 苏敏实

参考文献:

- [1] International Conference on Harmonization. Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2) [S/OL]. (2016-11-9) [2018-12-11].
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Step_4_2016_1109.pdf.
- [2] 国家药品监督管理局. 中华人民共和国药品管理法 (主席令第31号) [S/OL].(2019-08-26)[2020-06-08].
<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2076/357712.html>
- [3] 国家药品监督管理局,国家卫生健康委员会. 药物临床试验质量管理规范 [2020 年 第 57 号] [S/OL]. (2020-04-27) [2020-07-01].
<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24473.html>.
- [4] 国家药品监督管理局. 药品注册管理办法 [局令第28号] [S/OL]. (2020-01-22) [2020-06-08].
<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/376852.html>.
- [5] 国家药监局药品审评中心. 药物临床试验期间安全性数据快速报告的标准和程序 [S/OL] , (2018-04-27)
<http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=314449>
- [6] 国家药品监督管理局. 个例药品不良反应收集和报告指导原则 (2018年第131号) , (2018-12-19) <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/334011.html>
- [7] Merck & Co., Inc. Adverse Event Report Form and Guidelines For Non-serious and Serious Adverse Events Related to Raltegravir in IMPAACT P1097 [EB/OL] . <http://impaactnetwork.org/DocFiles/P1097/P1097AE>

Reporting Merck Instructions 05May11, 2016-07-20.

[8] Norman M. Goldfarb. Adverse Event Terminology [J]. Journal of clinical research Best practices. 2012, 8(7).

[9] ICH E2A, ICH harmonized tripartite guideline. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2A [EB/OL]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf, 1994-10-27/2018-02-20.

[10] CIOMS V, Report Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches, page 297-8.

[11] Klepper M J, Edwards B. Individual case safety reports--how to determine the onset date of an adverse reaction: a survey [J]. Drug Safety An International Journal of Medical Toxicology & Drug Experience, 2011, 34(4):299-305.

[12] European Commission Enterprise Directorate-General, Detailed guidance on the European database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions [EB/OL].http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2003/april/cp-guidance-eudravigilance_160403_en.pdf, 2003-04/2016-07-15.

[13] ICH E9, ICH harmonized tripartite guideline. Statistical Principles for Clinical Trials[EB/OL].http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf,1998-02-05/2018-02-20.

[14] Adverse Event Reporting: During the Study, By S. Eric Ceh, Journal of clinical research Best practices. 2009, August Vol. 5, No. 8.

[15] Michael J. Klepper, Brian Edwards. Individual Case Safety Reports--How

to Determine the Onset Date of an Adverse Reaction. Drug Safety, 2011, 34(4):299-305

[16] ICTDR Investigator manual monitoring and reporting adverse events [EB/OL]. http://www.icssc.org/Documents/Resources/ICTDR_AE_Manual_February_6_2003_final.pdf. 2003-02-06/2016-07-19.

[17] CDISC, The Clinical Data Interchange Standards Consortium. [EB/OL]. http://imaging.cancer.gov/programs_and_resources/reports_and_publications/CDISC. 2004-06-25/2016-07-21.

[18] FDA Guidance: Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment [EB/OL]. <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126834.pdf>. 2005-03/2016-07-21.

[19] Gay H A, Dyk P, Deasy J O, et al. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 Based Hybrid Patient and Physician Questionnaire for Head and Neck (HN) Radiotherapy Symptom Reporting[J]. Fuel & Energy Abstracts, 2011, 81(2):S673.

[20] FDA Guidance: Guidance for Industry Postmarketing Adverse Event Reporting for Nonprescription Human Drug Products Marketed without an Approved Application [EB/OL], <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM171672.pdf>, 2012-06-30/2016-07-21.

[21] 国家食品药品监督管理局, 《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫

生部令第81号) [EB/OL] . <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/62621.html>,
2011-05-04/2016-07-20.

[22] Cobert's Manual of Drug Safety and Pharmacovigilance Second Edition
[M], P72-73.

[23] Agbabiaka TB, Savovic J, Ernst E. Methods for causality assessment of
adverse drug reactions: a systematic review. Drug Saf 2008; 31(1): 21–37.

[24] Documenting Clinically Significant Lab Values, Vol. 5, No. 1, January 2009,
Journal of clinical research Best practices.

[25] 张强, 单爱莲. 临床试验中异常值有无临床意义的若干思考. 中国临床
药理学杂志[J]. 2017. 9, 247(33):1615-20.

[26] FDA Guidance: Guidance for Industry and Investigators Safety Reporting
Requirements for INDs and BA/BE Studies [EB/OL],
<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm227351.pdf>, 2012-12/2016-07-21.

[27] 药物临床试验数据管理与统计分析的计划和报告指导原则 (2016年第
113号), 国家食品药品监督管理总局.